



Universidad Nacional del Nordeste
Facultad de Medicina
Cátedra de Bioquímica

INTERRELACIONES METABOLICAS

Brandan, Nora

Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Aguirre, Victoria

Profesora Adjunta. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Navarro, Daniel (*)

Casco, Rafael (*)

Ismael, Mirta (*)

Espada, Tracy (*)

() Ayudantes alumnos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.*

INTRODUCCION.....	1
Interrelaciones Metabólicas: Definición	1
ORGANOS IMPLICADOS EN LOS ESTADOS DE NUTRICION - AYUNO	2
Hígado.....	2
Músculo Esquelético	4
Tejido Adiposo	4
Sistema nervioso.....	4
Miocardio.....	5
EL CICLO AYUNO - ALIMENTACION	5
Estado de buena nutrición, la dieta satisface las demandas energéticas	5
Estado de ayuno temprano	8
➤ Estado Post-Absortivo.....	8
➤ Progresión del Ayuno Temprano	9
Estado de ayuno tardío	11
➤ La cetosis es una adaptación metabólica para el ayuno prolongado.	13
La cinética de la glucosa en un estudio de ayuno mantenido en el tiempo	13
Regulación de la conmutación metabólica del hígado	15
INTERRELACIONES METABOLICAS EN DIFERENTES ESTADOS	
FISIOLOGICOS Y PATOLOGICOS	19
Ejercicio.....	19
Cambios metabólicos ejercidos por el estrés	20
Diabetes mellitus insulino dependiente (DMDI)	
y no insulino dependiente (DMNDI):	21
Obesidad	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUCCION

Interrelaciones Metabólicas: Definición

Habitualmente el estudio del metabolismo hace énfasis en el análisis de la célula de manera aislada, sus reacciones, enzimas y componentes estructurales.

Las **interrelaciones metabólicas** comprenden la integración de todos los órganos, que usan y generan combustibles e interactúan para mantener un **equilibrio dinámico** adecuado a las diversas situaciones que enfrenta el organismo en el

transcurso de la vida. Este equilibrio dinámico se refiere no solo a la adecuada distribución de los componentes energéticos sino también al apropiado abastecimiento y eliminación de los diferentes metabolitos, productos de la función celular.

En al **Figura 1** y **Tabla 1** se detallan los principales metabolitos combustibles importados y exportados por cada órgano, junto con sus rutas energéticas y combustibles de reserva.

Tabla 1: Perfiles de los principales órganos en el metabolismo de los combustibles

Tejido	Combustible almacenado	Combustible preferido	Combustibles exportados
Cerebro	Ninguno	Glucosa (cuerpos cetónicos durante la inanición)	Ninguno
Músculo esquelético (reposo)	Glucógeno	Ácidos grasos	Ninguno
Músculo esquelético (durante el ejercicio)	Ninguno	Glucosa	Lactato, alanina
Músculo cardíaco	Ninguno	Ácidos grasos	Ninguno
Tejido adiposo	Triacilgliceroles	Ácidos grasos	Ácidos grasos, glicerol
Hígado	Glucógeno, triacilgliceroles	Aminoácidos, glucosa, ácidos grasos	Ácidos grasos, glucosa, cuerpos cetónicos

El hábito humano de consumir grandes cantidades de alimento en limitado número de comidas diarias, conduce a un proceso cíclico de nutrición ayuno. Estos cambios requieren procesos adaptativos u homeostáticos que implican cambios en los patrones metabólicos, así como en la clase de combustible utilizado. Por ejemplo, tras una comida rica en hidratos de carbono la postura metabólica es la de almacenamiento de glucosa para reducir la hiperglucemia posprandial. La glucosa es almacenada primero como glucógeno y luego es convertida en grasa. En el estado posabsortivo estos

procesos se revierten; la glucosa almacenada como glucógeno en el hígado es movilizada a fin de mantener la concentración sanguínea a niveles normales. Los ácidos grasos almacenados como triacilgliceroles son movilizados y utilizados por los músculos como combustibles.

El conocimiento de la cinética de comportamiento de los principales combustibles energéticos posibilita evaluar en la clínica el estado metabólico del paciente en las diferentes etapas del ciclo ayuno-alimentación.

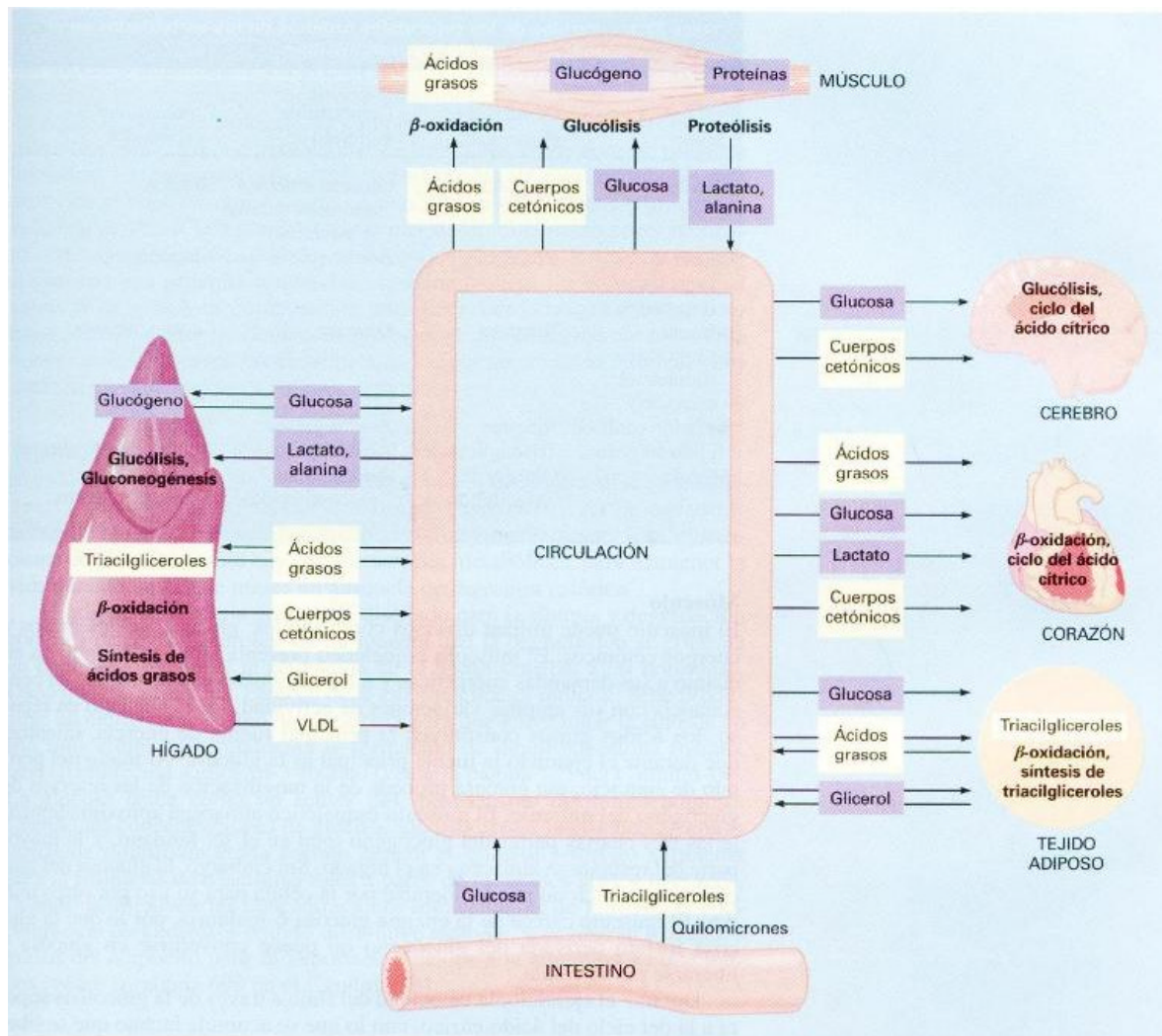


Figura 1. Interrelaciones metabólicas entre los principales órganos que metabolizan los combustibles.

ORGANOS IMPLICADOS EN LOS ESTADOS DE NUTRICION - AYUNO

Debido a que, para comprender los diferentes procesos de los estados de ayuno-alimentación es necesaria una previa visión de los principales participantes del metabolismo, a continuación se hará una breve referencia de los mismos:

Luego de que los alimentos son ingeridos por la boca y llegan al intestino delgado estos sufren lo que se denomina absorción intestinal. Para ello los nutrientes deben ser digeridos utilizándose enzimas que por el proceso de la hidrólisis transforman a los nutrientes (básicamente grasa, hidratos de carbono y proteínas) en elementos más simples capaces de ser absorbidos por el epitelio intestinal. -Para más información consultar la Guía de Nutrición de la Cátedra de Bioquímica-

Hígado

El sistema portal drena la mucosa intestinal y vierte la sangre directamente en el hígado. Con excepción de los lípidos, la mayoría de los productos de la digestión deben pasar a través del hígado antes de ingresar en el torrente sanguíneo sistémico. Es el primer tejido comprometido en el control del nivel sanguíneo de glucosa, lípidos y aminoácidos. Por lo tanto el hígado funciona como centro de reprocesamiento para estas sustancias nutritivas.

Aproximadamente dos tercios de los hidratos de carbono de la dieta son removidos por este órgano. La glucosa ingresa a los hepatocitos por difusión facilitada, un proceso no afectado por la insulina. Una vez en el interior, es rápidamente convertida en glucosa 6-fosfato. El éster de fosfato no puede



difundir hacia afuera y por ende es atrapado dentro de las células. En consecuencia la glucosa 6-fosfato se acumula y asegura continuo gradiente descendente de glucosa a través de la membrana del hepatocito. La glucosa 6-fosfato a su vez es convertida en glucosa 1-fosfato y luego en glucógeno. En esta forma es almacenado como fuente inmediata de glucosa para el mantenimiento del nivel sanguíneo.

Otras hexosas, en especial fructosa y galactosa, son convertidas en glucosa. De las 2, la fructosa es particularmente importante debido a la gran cantidad de sacarosa presente en la dieta humana. Es necesario recordar que la fructosa es primero fosforilada a fructosa1-fosfato (fructoquinasa hepática). La fructosa 1-fosfato es degradada por la aldolasa hepática; los productos, dihidroxiacetona fosfato y gliceraldehído, son utilizados para formar glucosa por la vía gluconeogénica. El exceso de glucosa es convertido en ácidos grasos y después en triglicéridos. La glucosa 6-fosfato es metabolizada también por la vía pentosa fosfato a fin de proveer un adecuado suministro de NADPH para la lipogénesis.

Los lípidos de la dieta ingresan al hígado desde 2 direcciones. Los ácidos grasos libres de cadena corta se complejan con albúmina y llegan al hígado por el sistema portal. Excepto en los lactantes, éste suele ser un proceso de importancia relativamente menor. La principal porción de los ácidos grasos de la dieta llegan a través de la arteria hepática como quilomicrones o restos de quilomicrones. Los ácidos grasos libres de la dieta son convertidos en triacilglicerol en las células de la mucosa intestinal. Éstos, en conjunción con fosfolípidos y una fina capa de proteína (apoproteína), constituyen los quilomicrones que ingresan en los vasos linfáticos y en la sangre sistémica. La mayoría de los quilomicrones son removidos o depurados de la sangre por tejidos extrahepáticos tales como el adiposo y el muscular. En las células del endotelio de los capilares la lipoproteína lipasa cataliza la liberación de los ácidos grasos de los triacilglicerol. Los residuos de los quilomicrones ingresan al hígado, donde son degradados los triacilglicerol remanentes. Aproximadamente 20% de los ácidos grasos de la dieta entran en los hepatocitos, donde pueden ser utilizados como combustible o, más comúnmente, son resintetizados a triacilglicerol.

El hígado forma una sola reserva de ácidos grasos a partir de 3 fuentes. Además de los ácidos grasos de los quilomicrones y los ácidos grasos libres circulantes, están los sintetizados endógenamente a partir de la acetil CoA de la glucosa. Estos ácidos grasos libres son luego utilizados para sintetizar triacilglicerol y, en presencia de una apoproteína, constituyen la

lipoproteína plasmática de muy baja densidad o VLDL. Por consiguiente, los ácidos grasos de la dieta son reprocesados como VLDL y redistribuidos a los tejidos adiposos para su almacenamiento.

Para los aminoácidos no hay compuesto de almacenamiento; no existe proteína alguna que pueda ser considerada para los aminoácidos como lo es el glucógeno para la glucosa. Todas las proteínas tisulares son funcionales en alguna forma. Los aminoácidos de la dieta son utilizados para reemplazar diversas proteínas endógenas y sintetizan la gran cantidad de las que se exportan, especialmente las proteínas plasmáticas. Una vez reemplazadas las proteínas tisulares necesarias, los aminoácidos en exceso son rápidamente catabolizados, con preferencia hacia la degradación de hidratos de carbono y grasas. De este modo, bajo las condiciones que prevalecen inmediatamente después de una comida los aminoácidos sirven también como combustible directo para procesos oxidativos. La velocidad de transaminación de los aminoácidos de la dieta varía en proporción directa con el aumento de los niveles sanguíneos. Esto se explica por los elevados valores de K_m para las aminotransferasas hepáticas. Por ejemplo, la K_m para la alanina aminotransferasa es de 34 mM en el hígado de rata, comparada con la concentración de aminoácidos de la sangre de rata de sólo 0,323 mM. Estos valores son representativos; las concentraciones sanguíneas son generalmente inferiores a 1 mM, en tanto que las K_m , son superiores a 1,5 mM. Mayores niveles sanguíneos de aminoácidos producen también una síntesis estimulada de enzimas metabólicas tales como alanina aminotransferasa, que aumenta 15 veces y treonina deshidratasa, que aumenta 300 veces. Tales cambios adaptativos han sido registrados para casi todas las enzimas que inician la degradación de aminoácidos, con las posibles excepciones de las correspondientes a cisteína, glicina, metionina y prolina.

Los aminoácidos de cadena no ramificada son metabolizados por el hígado, donde las cadenas carbonadas se utilizan en la gluconeogénesis. Los aminoácidos de cadena ramificada son utilizados primariamente por el músculo esquelético para la producción de energía. En este caso el nitrógeno es transportado a través del torrente sanguíneo hacia el hígado, como glutamina o alanina. La glutamina en realidad va hacia los riñones, donde forma iones amonio para su excreción, o es convertido en alanina y restituido al hígado. La mucosa intestinal aparentemente está también involucrada en la conversión de glutamina a alanina.

Además del reprocesamiento de sustancias nutritivas, como acaba de describirse, el hígado juega roles especializados en la eliminación del nitrógeno proveniente del metabolismo de



aminoácidos en otros tejidos. Las mitocondrias del hepatocito poseen la carbamil fosfato sintetasa necesaria para la etapa inicial del ciclo de la urea. Además, el hígado está especializado para convertir la acetil CoA excedente en cuerpos cetónicos y colesterol. Las mitocondrias del hepatocito contienen las enzimas necesarias, HMGCoA sintetasa y liasa para la formación de cuerpos cetónicos y biosíntesis de colesterol.

Músculo Esquelético

Las células musculares funcionan convirtiendo la energía química en energía mecánica. Metabólicamente están especializadas en degradar las sustancias nutritivas y producir el ATP necesario para la contracción muscular. La glucosa sanguínea ingresa a las células por un proceso de difusión facilitada dependiente de la insulina. Una vez dentro, es fosforilada y almacenada como glucógeno. Si bien el músculo esquelético puede contener sólo 0,7% de glucógeno si se considera la masa total de 35 kg, este tejido representa 250 g de glucógeno. Durante el ejercicio la glucosa necesaria para la combustión es obtenida directamente del glucógeno. En las células musculares predomina la vía glucolítica. Dado que no hay glucosa 6-fosfatasa, este tejido no puede servir gluconeogénicamente. El lactato producido durante la glucólisis ingresa al torrente sanguíneo y es restituido al hígado, donde es convertido en glucosa que puede ser volcada a la sangre, a este proceso se lo denomina ciclo de Cori.

Los triacilglicerollos de los quilomicrones y las VLDL, son hidrolizados por la lipoproteína lipasa. Los ácidos grasos liberados, así como los ácidos grasos libres circulantes (complejados con seroalbúmina), ingresan a las células musculares y son utilizados como combustibles. Algunos triacilglicerollos pueden ser sintetizados y almacenados.

Los aminoácidos son tomados del torrente sanguíneo por las células musculares. Luego de una comida, son utilizados primariamente para la restitución de proteínas tisulares. La insulina estimula el transporte de aminoácidos y la síntesis general de proteínas.

Ante determinados requerimientos fisiológicos, las proteínas musculares son hidrolizadas para liberar aminoácidos. Éstos a su vez son capaces de satisfacer requerimientos energéticos. Dado que la célula muscular no puede manejar el nitrógeno liberado en el catabolismo de los aminoácidos, se produce alanina y glutamina con el fin de transportar el nitrógeno al hígado en forma no tóxica.

Tejido Adiposo

Los adipocitos son células especializadas que funcionan primariamente con el propósito de almacenar combustible como triacilglicerollos. Más del 85% del volumen celular consiste en un único gran glóbulo de grasa.

Los ácidos grasos utilizados para la producción de triacilglicerollos provienen principalmente de las VLDL quilomicrones y de alguna lipogénesis (de la glucosa). Como ya se ha mencionado, el tejido adiposo es el sitio primario para la remoción o depuración de los quilomicrones. Los ácidos grasos libres de esta fuente, así como de las VLDL, ingresan a las células. La glucosa también ingresa a los adipocitos por un mecanismo de transporte facilitado dependiente de la insulina. Los ácidos grasos son sintetizados a partir de la acetil CoA proveniente del metabolismo de la glucosa. Más importante, sin embargo, es la fosfodihidroxiacetona que es reducida a glicerol 3-fosfato. Los triacilglicerollos producidos a partir de las acil CoA y el glicerol 3-fosfato, son luego almacenados en la célula. En consecuencia este proceso depende en su totalidad del suministro de ácidos grasos (quilomicrones y VLDL) y del metabolismo de hidratos de carbono. La insulina afecta el almacenamiento de lípidos estimulando la lipoproteína lipasa y mediante el transporte de glucosa al interior de la célula. La insulina también reprime la lipólisis inhibiendo la acción de la hormona lipasa-sensible.

Debido a su bajo contenido en agua y elevado contenido de grasas, los tejidos adiposos presentan la mayor relación calorías-peso (8 Kcal. por gramo de tejido). Esto hace que sea el tejido más eficiente para almacenar combustible. 141.000 Kcal., o sea el 85% de las reservas energéticas totales del organismo, se encuentran como triacilglicerollos en el tejido adiposo.

Los ácidos grasos almacenados son movilizados nuevamente por acción de una hormona lipasa-sensible, que es activada por una proteína quinasa mediada por AMPc. Este proceso está controlado por numerosas hormonas, especialmente glucagón y epinefrina.

Sistema nervioso

Alrededor de un 2,4% del peso corporal de un individuo corresponde a tejido nervioso, del cual aproximadamente un 83% se encuentra en el cerebro. El sistema nervioso proporciona la red de comunicaciones entre los sentidos, el medio exterior y todas las partes del cuerpo. Es por ello que, al igual que otros tejidos, el sistema nervioso requiere nutrientes sólidos y oxígeno para satisfacer sus requerimientos metabólicos.

En condiciones de reposo, el metabolismo del sistema nervioso supone aproximadamente un 15%



del metabolismo corporal total. Ahora, si consideramos su peso en relación con el del resto del cuerpo llegamos a la conclusión de que su metabolismo es unas 7,5% veces el metabolismo medio del resto del organismo.

La mayor parte de este exceso metabólico del sistema nervioso se produce en las neuronas, no en los tejidos gliales de sostén. La principal necesidad metabólica de las neuronas es bombear iones a través de sus membranas, principalmente transportar iones de sodio y calcio al exterior de la membrana neuronal e iones de potasio y cloro al interior.

La mayoría de los tejidos corporales pueden pasar sin oxígeno durante varios minutos y algunos hasta 30 minutos. Durante este tiempo, las células tisulares obtienen energía mediante procesos de metabolismo anaeróbico, los que significa la liberación de energía por la degradación parcial de glucosa y glucógeno, pero sin combinarse con el oxígeno. Esto sólo suministra energía a expensas de consumir grandes cantidades de glucosa y glucógeno. Sin embargo, mantiene funcionando a los tejidos.

El sistema nervioso no está capacitado para un gran metabolismo anaeróbico. Una de las razones de ello es la elevada tasa metabólica de las neuronas, de forma que cada célula del sistema nervioso requiere mucha más energía que la que la que necesitan otros tejidos. Una razón adicional es que la cantidad de glucógeno almacenado en las neuronas es pequeña, de forma que una degradación anaerobia de glucógeno no puede suministrar mucha energía. Las reservas de oxígeno, sobre todo

a nivel del encéfalo, son pequeñas. Por lo tanto, la mayor parte de la actividad neuronal depende del suministro, segundo a segundo, de glucosa y oxígeno desde la sangre. Debido a esto es entendible el hecho de que la suspensión repentina del flujo sanguíneo al cerebro cause pérdida del conocimiento de 5 a 10 segundos.

Una característica importante del suministro de glucosa a las neuronas es que su transporte al interior de estas es independiente de insulina.

La glucosa no es el único combustible utilizado por el sistema nervioso. Después de unos cuantos días de ayuno, el cerebro puede utilizar cuerpos cetónicos como sustrato de oxidación. Estos son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica para ser metabolizados, sin embargo, aún ni en las condiciones de ayuno prolongado puede ser sustituida totalmente la utilización de la glucosa como fuente de energía.

Miocardio

El metabolismo del miocardio es diferente al músculo esquelético. El músculo cardíaco funciona aerobíamente y bajo condiciones normales usa ácidos grasos como combustible principal. El corazón también puede usar cuerpos cetónicos, lactato y piruvato. El corazón contiene algo de glucógeno, pero se usa muy poco bajo condiciones ordinarias. En el músculo cardíaco, durante circunstancias de perfusión alteradas (arteriopatía coronaria) la glucólisis es una importante fuente de producción de energía.

EL CICLO AYUNO - ALIMENTACION

Este ciclo desde el punto de vista didáctico puede ser dividido en tres etapas:

A- Estado de buena nutrición, la dieta satisface las demandas energéticas

B- Estado de ayuno temprano.

C- Estado de ayuno tardío.

Estado de buena nutrición, la dieta satisface las demandas energéticas

-A nivel *hepático*, luego del proceso de digestión las moléculas monoméricas de los diferentes nutrientes atraviesan el borde en cepillo de las células intestinales.

La **glucosa** al aumentar sus niveles en circulación portal estimula la liberación de insulina por las células β de los islotes endocrinos pancreáticos, ingresando la misma al hígado por difusión facilitada independientemente de la

mediación de insulina, una vez allí es sustrato de la glucoquinasa hepática que da como producto a la glucosa 6 fosfato siguiendo esta distintas rutas metabólicas; se almacena como glucógeno mediante la *glucogenogénesis*, un polímero de glucosa compacto, osmóticamente menos activo que permite su reutilización posterior en estados de ayuno debido a que el tejido hepático posee especialización tisular para actuar como glucostato del organismo por la presencia de glucosa 6 fosfatasa que cataliza la reacción que convierte glucosa 6 fosfato a glucosa que es liberada al torrente sanguíneo. La capacidad de almacenaje de glucosa del hígado es del 5% de su peso total, posteriormente a ingesta copiosa en hidratos de carbono. Otra ruta a seguir es la *vía glucolítica* originando lactato o piruvato que será oxidado a acetilCoA, este último podrá tomar dos caminos, la lipogénesis hepática o ingresar al *ciclo de los ácidos tricarboxílicos* (CAT).



La glucosa es indispensable para algunos tejidos que se denominan comúnmente como *glucosa dependientes*, quienes presentan especialización tisular metabólica para dicha molécula; se pueden citar entre estos tejidos al cerebro, células epiteliales entéricas, medula renal, retina, glóbulos blancos, eritrocito y linfocitos.

La *vía de la pentosa fosfato* es una ruta alternativa a partir de la cual la glucosa 6-fosfato producirá equivalentes reductores de dinucleótidos de dicotinamida fosfato reducidos (NADPH) útiles para la síntesis de ácidos grasos en el hígado.

Los lípidos siguen básicamente dos caminos, luego de sufrir el proceso de absorción y reensamblaje entérico. En el primero estaría involucrados los ácidos grasos de cadena corta que son transportados al hígado por circulación portal ligados a la albúmina. En el segundo caso los demás ácidos grasos se ensamblan a una apoproteína de síntesis intestinal específica formando un complejo denominado quilomicrón que circulan por sistema linfáticos para pasar finalmente a circulación en el confluente yugulosubclavio. Los quilomicrones sufren la acción de una lipoproteinlipasa que permite la liberación de ácidos grasos para la distribución tisular, se forma así el quilomicrón remanente que es recaptado a nivel hepático. De los ácidos grasos aportados por los quilomicrones, los ácidos grasos libres y los de síntesis hepática se forma la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), una molécula que contiene una apoproteína de síntesis hepática, que distribuye los ácidos grasos a los tejidos por la acción de la lipoproteinlipasa endotelial.

Se reconocen cuatro grupos principales de lipoproteínas; quilomicrones que transportan triacilglicerol formado de la digestión y absorción de lípidos dietéticos. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que transportan triacilglicerol

desde el hígado. Lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son ricas en colesterol y provienen del metabolismo de las VLDL y lipoproteínas de alta densidad (HDL), que también son ricas en colesterol, pero cuya actividad consiste en remover al colesterol de los tejidos y participar en el metabolismo de otras lipoproteínas.

Los quilomicrones y VLDL son metabolizados primero por hidrólisis catalizada por la proteína lipasas en tejidos extrahepáticos. Se remueve la mayor parte de triacilglicerol y en la circulación queda un remanente de lipoproteína. Estos remanentes son captados por el hígado por endocitosis mediada por receptor, pero algunos remanentes (IDL) generados de VLDL forman LDL y por último son retirados de la circulación por el hígado y otros tejidos mediante el receptor para LDL.

La fracción proteínica de las lipoproteínas recibe el nombre de apolipoproteína. Actúa como activador enzimático (por ejemplo, apo-C-II y apoA-I) o como ligando para receptores celulares (por ejemplo, apo-A-I, apo-E y apo-B-100).

El desequilibrio en la velocidad de síntesis hepática de triacilglicerol y en la secreción de VLDL causa la acumulación de grasa en el hígado. Este efecto tiene importancia clínica ya que ocurre en el alcoholismo donde prosigue a cirrosis y disfunción hepática.

El triacilglicerol es el lípido de almacenaje principal en el tejido adiposo. Después de la hidrólisis por acción de una lipasa sensible a hormonas es eliminado a la circulación en forma de ácidos grasos libres y glicerol. Los ácidos grasos libres se unen a la albúmina sérica para su transporte a los tejidos, donde se utilizan como una importante fuente energética. La lipasa sensible a hormonas es estimulada por adrenalina y noradrenalina e inhibida por insulina.

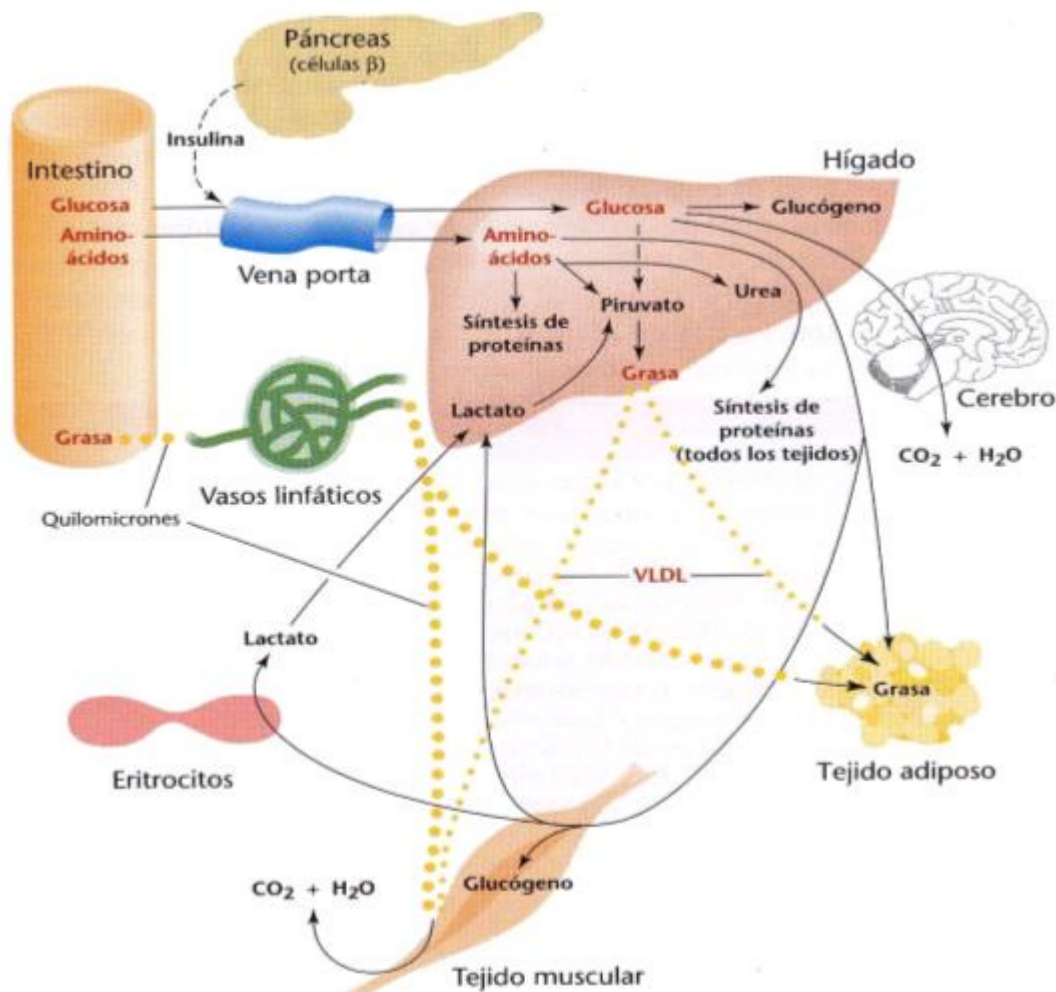


Figura2
Utilización de los diferentes combustibles durante el estado de buena nutrición

En cuanto a los **aminoácidos**, como no existe molécula de almacenamiento, a nivel hepático son usados fundamentalmente en la formación de proteínas titulares y proteína plasmáticas. Una vez cumplidos estos requerimientos dan origen a α cetoácidos que son oxidados por el CAT o son metabolizados a sustratos intermediarios útiles para la lipogénesis. El exceso de acetilCoA, dependiendo del estado metabólico, puede ser sustrato de la HMGCoA sintetasa o liasa dando como producto la biosíntesis de colesterol y formación de cuerpos cetónicos.

-El **músculo esquelético** tiene como principal objetivo la transducción de energía química en mecánica, para la cual posee especialización, ya sea como fibra de contracción lenta o como fibras de contracción rápida, las primeras poseen una polaridad metabólica hacia la aerobiosis mientras que las segundas lo hacen a la anaerobiosis.

La **glucosa** sanguínea ingresa al músculo por difusión facilitada de manera dependiente de insulina, la que es almacenada como glucógeno, con una capacidad de almacenaje de el 0.7% de la masa magra, que será oxidada posteriormente de acuerdo a la adaptación tisular funcional para producir el acople electromecánico. Durante la contracción muscular la energía es obtenida a partir del glucógeno de reserva muscular, es decir de la glucosa obtenida de él, y luego esta es oxidada por la glucólisis. La deficiencia de glucosa 6-fosfatasa hace que el músculo sea incapaz de regular la glucemia, para ello el metabolismo se vale del ciclo alanina- glucosa y lactato-glucosa, denominado ciclo de Cori, por el cual el hígado capta los esqueletos carbonados y regenera glucosa por medio de gluconeogénesis.

Los **ácidos grasos** son aportados por la degradación, mediante lipoprotein lipasa endotelial, a partir de los quilomicrones y VLDL, y en menor

medida por los ácidos grasos de cadena corta ligados a la albúmina que serán luego oxidados o se almacenarán como triacilgliceridos.

Los *aminoácidos* son usados de manera principal en la restitución de proteínas tisulares. El transporte de glucosa como el trofismo muscular es plenamente mediado por insulina. Ante situaciones de ayuno los aminoácidos son utilizados como para obtener energía lo que aumenta el flujo de alanina y glutamina para que el músculo se libere del nitrógeno que será metabolizado en hígado por el ciclo de la urea. La glutamina se dirige mayormente al riñón donde se excreta el nitrógeno como NH_4 .

-En *tejido adiposo* la glucosa se oxida a acetilCoA la que da origen a ácidos grasos mediante el complejo multienzimático de la ácido graso sintetasa por un mecanismo dependiente de insulina. Además este tejido es el blanco de depuración de los quilomicrones y VLDL.

El tejido adiposo además de cumplir una función de modelaje posee un alto rendimiento energético, de 8 kcal/gr de tejido y constituye un 85% de las reservas corporales totales en una persona bien nutrida. La movilización de triglicéridos por parte de este tejido se lleva a cabo por una lipasa hormona-sensible activada por las

hormonas contrareguladoras de insulina, principalmente glucagón y adrenalina, que provocan aumento de AMPc con una consiguiente activación de cascada de quinasas que transduce un efecto metabólico.

En la **Figura 2** se esquematizan las interrelaciones entre los diversos tejidos en la etapa de buena nutrición.

Estado de ayuno temprano

➤ Estado Post-Absortivo

Una vez normalizadas las condiciones de glucemia, hiperlipemia e hiperaminoacidemia, el organismo entra en la segunda fase de ayuno temprano. Durante este tiempo el hígado mantiene los niveles sanguíneos para estos metabolitos de acuerdo a las necesidades de los tejidos periféricos. Esto es especialmente cierto para la glucosa sanguínea debido a que, como ya se ha mencionado, el cerebro y los glóbulos rojos dependen de este combustible.

La **Figura 3** muestra las interrelaciones metabólicas de los principales órganos en el estado de ayuno temprano.

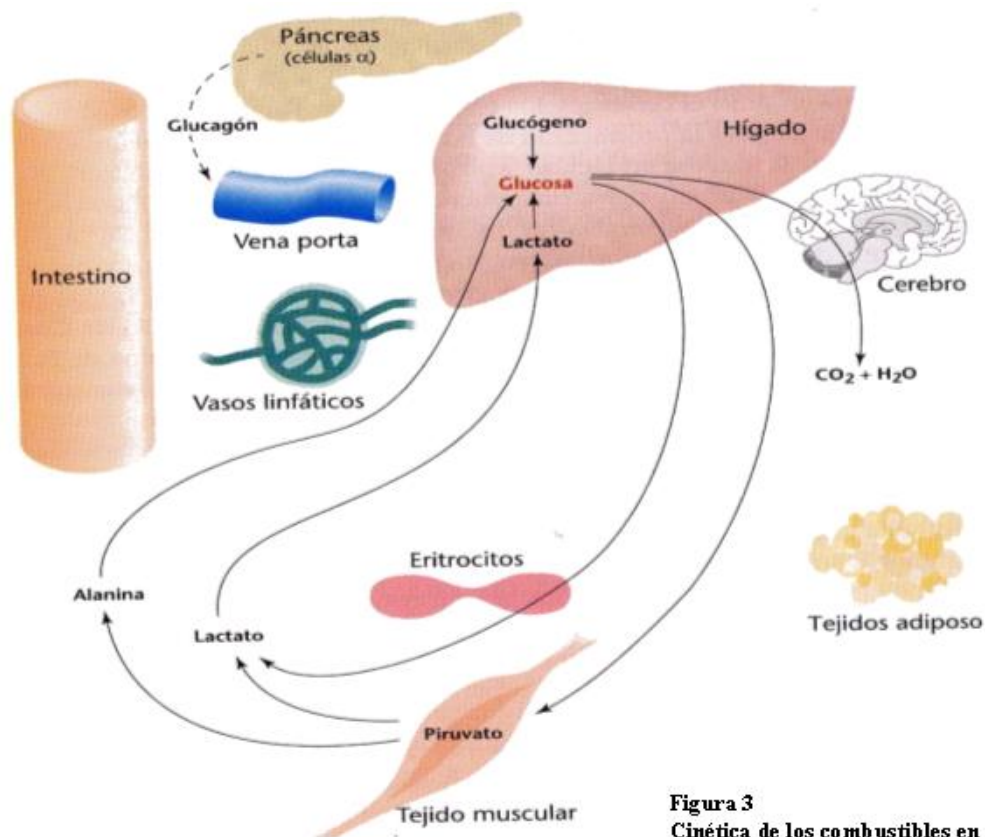


Figura 3
Cinética de los combustibles en el estado de ayuno temprano

El cerebro de un adulto normal utiliza 100 a 145 g de glucosa diariamente. Cuando la glucosa

circulante se consume, el glucagón segregado estimula la glucogenólisis. Es necesario recordar



que el glucagón estimula la glucogenólisis hepática liberando AMPc. La fosforilasa b inactiva es activada por conversión en fosforilasa a activa. La glucosa 1-fosfato proveniente del glucógeno por fosfólisis, es convertida en glucosa 6-fosfato mediante la fosfoglucomutasa y luego a glucosa por medio de la glucosa 6-fosfatasa. Dado que hay sólo 70 g de glucógeno disponible para conversión en glucosa y ya que no todo es fácilmente movilizable puesto que algo es siempre retenido para casos de emergencia, en realidad no hay glucógeno hepático suficiente para satisfacer los requerimientos del cerebro y los glóbulos rojos desde la cena hasta el desayuno. En consecuencia la masa muscular debe recurrir a otro combustible para economizar glucosa. Sin embargo, aun en reposo, el músculo toma algo de glucosa de la circulación y produce piruvato y lactato, aunque a nivel reducido. La continua necesidad de ATP de éste y todos los tejidos, produce la formación de ADP y una continua operación de glucólisis y del ciclo del ácido cítrico.

La importancia del glucógeno hepático como fuente de glucosa sanguínea comienza a declinar 8 horas después de una comida. En ese momento la glucosa sanguínea proveniente de las cadenas carbonadas de aminoácidos por gluconeogénesis, se convierte en un factor de creciente importancia. Así en el período posabsortivo el hígado de un hombre de 70 Kg. puede sintetizar tanto como 150 a 160 g de glucosa por día, de los cuales 96 g son oxidados. De la glucosa sintetizada por gluconeogénesis, el 70% es utilizado por el cerebro, 10% por el corazón y 7% por los músculos. En consecuencia, es menester durante el estado posabsortivo reponer la provisión de glucosa del torrente sanguíneo. Las opciones disponibles para el organismo son: 1) liberar glucosa del glucógeno, 2) reciclar los compuestos intermedios derivados de la glucosa, tales como lactato, piruvato y glicerol o 3) sintetizar glucosa a partir de aminoácidos. Como ya se menciono anteriormente, los 70 g de glucógeno hepático son apenas suficientes para satisfacer la velocidad normal de utilización de glucosa por parte del cerebro. La segunda y tercera posibilidad de producción de glucosa implica gluconeogénesis hepática (y renal). El lactato y el piruvato provenientes del metabolismo muscular ingresan al torrente sanguíneo, son extraídos por el hígado y reciclados a través del proceso de gluconeogénesis para producir glucosa. Sin embargo, este reciclaje de unidades de 3 carbonos, denominado ciclo de Cori, depende de un elevado metabolismo de glucosa en anaerobiosis, que es generalmente consecuencia de ejercicio intenso y no un proceso metabólico importante en el estado de ayuno temprano. Por ende, de las opciones para mantener el nivel de glucosa sanguínea en el estado posabsortivo, ni el glucógeno ni el reciclaje del

lactato por el ciclo de Cori constituyen una fuente importante; más bien lo es la gluconeogénesis, la que depende de los aminoácidos provenientes del tejido muscular.

En el estado posabsortivo temprano, el glucagón, segregado en cantidades crecientes cuando declinan los niveles de insulina y glucosa sanguínea, estimula la glucogenólisis hepática; esta hormona también activa la lipasa hormona-sensible del tejido adiposo. La lipólisis conduce a la movilización de ácidos grasos libres y glicerol. La energía de la glucosa dietética, almacenada en la lipogénesis como ácidos grasos, es luego liberada y vuelve disponible por formación de ATP. Los ácidos grasos libres actúan entonces como una importante fuente de energía para todos los tejidos, excepto el cerebro, los glóbulos rojos y la médula renal. Es claro que los ácidos grasos libres no pueden producir una síntesis neta de glucosa, no son siquiera indirectamente una fuente de energía para el cerebro y los glóbulos rojos. Los ácidos grasos de número par de carbonos son degradados sólo a acetil CoA, que ingresa al ciclo del ácido cítrico para su metabolismo terminal (a CO_2 y H_2O). Dado que la piruvato deshidrogenasa es fisiológicamente irreversible, la acetil CoA no puede producir piruvato. El glicerol de los triacilglicerol y la propionil CoA de los ácidos grasos de número impar de carbonos, pueden servir como sustratos para la gluconeogénesis y por ende para la producción de glucosa sanguínea, pero como los ácidos grasos de la mayoría de los lípidos tienen número par de átomos de carbono, esta posibilidad es de menor importancia.

El estado hormonal comprende una elevación del glucagón e inhibición de la insulina. Los diversos efectos son los siguientes:

1. Inhibición del transporte de glucosa.
2. Aumento de glucogenólisis e inhibición de glucogénesis.
3. Inhibición de glucólisis.
4. Estimulación de lipólisis e inhibición de lipogénesis.
5. Inhibición de la formación de triacilglicerol.
6. Aumento de oxidación de ácidos grasos libres.

➤ **Progresión del Ayuno Temprano**

Cuando el organismo pasa del estado de post-absortivo al de ayuno temprano propiamente dicho, se produce en el torrente sanguíneo una elevación de aminoácidos que provienen del tejido muscular. Al determinar la distribución de los aminoácidos individuales en el plasma sanguíneo, se observó que la alanina da cuenta del 30 al 40% del total y que la



glutamina representa también un porcentaje similar en las concentraciones.

Aun menos del 10% de los residuos de la proteína muscular están representados por alanina. Es ahora obvio que la alanina circulante no proviene directamente de la proteína sino que es consecuencia de la síntesis periférica de alanina por transaminación del piruvato. El piruvato que deriva del metabolismo glucolítico de la glucosa del músculo es transaminado a alanina. El aminoácido ingresa al torrente sanguíneo, es transportado al hígado y convertido nuevamente en piruvato por transaminación. El piruvato resultante es reciclado a glucosa por vía de la gluconeogénesis.

Los crecientes niveles de alanina ejercen una doble acción a nivel hepático, por un lado actúa como inhibidor alostérico de la piruvato quinasa y por el otro como sustrato de la alanina aminotransferasa. De este modo, la alanina restringe la producción de piruvato a partir de glucosa por vía de glucólisis, mientras que provee al mismo tiempo una fuente de piruvato para la gluconeogénesis. Este proceso en su totalidad, que recuerda el ciclo de Cori, se denomina ahora ciclo glucosa-alanina. Además del reciclaje de las unidades de 3 carbonos para producir glucosa, el ciclo glucosa-alanina es un mecanismo eficiente para transportar al hígado el nitrógeno de los aminoácidos liberados por degradación de la proteína muscular. Sin embargo, este reciclaje no produce una cantidad neta de glucosa nueva más bien debe considerarse semejante al ciclo de Cori, un proceso de economía de carbonos. La producción neta de glucosa por vía de la gluconeogénesis refleja el uso de aminoácidos glucogénicos no ramificados provenientes de la degradación de proteínas periféricas (del músculo esquelético).

Gran parte de la glutamina liberada del músculo se convierte en alanina en el epitelio intestinal. La glutamina se oxida parcialmente en los enterocitos, proporciona energía para satisfacer parte de la demanda metabólica de estos tejidos; el carbono y los grupos aminos no empleados vuelven a liberarse a la sangre, en parte, en forma de alanina y NH_4^+ . Esta ruta, denominada **glutaminólisis**, debido a que la glutamina se oxida solo parcialmente, implica la formación de malato a partir de glutamina a través del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y la conversión del malato en piruvato por la enzima málica. Luego el piruvato se transamina con glutamato para dar alanina, que es liberada por las células.

Las células del sistema inmunitario (linfocitos y macrófagos) utilizan también la glutaminólisis para cubrir una gran parte de sus requerimientos energéticos. En los linfocitos, el aspartato más que la alanina es el producto final de la **glutaminólisis**. Los enterocitos y los linfocitos utilizan glutamina como principal fuente de combustible,

asegurándose así el suministro continuo de las moléculas precursoras (glutamina y aspartato) requeridas para la síntesis de purinas y pirimidinas. Estas células que se dividen rápidamente, las necesitan para la síntesis de RNA y DNA.

En el tejido muscular todos los aminoácidos no esenciales son degradables a α -cetoácidos, por transaminación o por desaminación. En cualquiera de los casos el α -cetoglutarato es la molécula aceptora de nitrógeno. Las reacciones de transaminación son catalizadas por la aminotransferasa apropiada, en tanto que el NH_4^+ es aceptado por el α -cetoglutarato por vía de la glutamato deshidrogenasa. Las cadenas de carbono que provienen del catabolismo de los aminoácidos no esenciales, son metabolizadas por el ciclo del ácido cítrico constituyendo así una fuente de energía.

En lo que respecta a los aminoácidos esenciales el músculo esquelético es rico en transaminasas que operan con los aminoácidos de cadena ramificada, pero otras células contienen sólo baja actividad de estas enzimas. Los aminoácidos de cadena ramificada pueden ser oxidados después de la transaminación. Si la **cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada** está en su forma fosforilada e inactiva, los cetoácidos son liberados a la circulación y son oxidados por otros tejidos, incluyendo el hígado. El nitrógeno derivado de los aminoácidos de cadena ramificada en el músculo es donado del glutamato al piruvato para producir alanina y α -cetoglutarato. La conversión de glucosa a piruvato y alanina aumenta el rendimiento molar de ATP para la glucólisis a partir de 2 (glucosa a 2 lactato) a 5 (glucosa a 2 alanina). El músculo contiene el transportador glicerol fosfato, y los dos moles de NADH que son generados por mol de glucosa pueden ser transportados a la mitocondria para la producción de cuatro moles de ATP (2moles por mol de NADH citoplásmico). Asimismo, la primera etapa es una transaminación en la cual el α -cetoglutarato actúa como molécula aceptora. Los α -cetoácidos provenientes de los aminoácidos ramificados son luego degradados a acetil CoA, succinil CoA, propionil CoA y acetoacetato. Todos pueden metabolizarse en el ciclo del ácido cítrico a fin de obtener energía para la actividad muscular. Los 3 aminoácidos ramificados pueden producir aproximadamente 42 ATP por mol de aminoácido.

El ácido glutámico producido en el catabolismo de los diversos aminoácidos, dona su nitrógeno al piruvato dando alanina, que a su vez entra en el torrente sanguíneo y es extraído por el hígado. Una vez la alanina en el hígado, el nitrógeno es rápidamente vuelto a transferir al glutamato. El nitrógeno del glutamato es utilizado a su vez en dos direcciones. En una la glutamato deshidrogenasa cataliza la desaminación oxidativa,

el amoníaco resultante es utilizado en la síntesis mitocondrial de carbamilo fosfato. En la otra dirección se forma aspartato por transaminación con oxalacetato. Es menester que se produzcan cantidades estequiométricas de aspartato y carbamilo fosfato para la síntesis final de arginina y por lo tanto la formación de urea. Si bien los detalles no son aún bien conocidos, al parecer existe una formación coordinada de carbamilo fosfato y aspartato; se producen en cantidades equivalentes. Tal vez la arginina es un regulador positivo en este proceso ya que actúa como estimulador específico de la síntesis de acetilglutamato, que a su vez es el regulador de la carbamilo fosfato sintetasa. La capacidad del ciclo de la urea es normalmente bastante grande como para eliminar el exceso de nitrógeno.

Es así que los aminoácidos se convierten en la mayor fuente para la homeostasis de la glucosa después que el glucógeno hepático sufre depleción durante el ayuno. La alanina es tomada por el hígado y convertida a glucosa por gluconeogénesis, y el nitrógeno es convertido a urea. La glutamina también es liberada del músculo y es metabolizada por el intestino. La glutaminasa cataliza la generación hidrolítica de glutamato y amoníaco. El

glutamato es convertido a alanina y la alanina (gluconeogénica) es transportada al hígado.

Estado de ayuno tardío

Como se señala en la Figura 4 en este estado denominado de ayuno o inanición, en el que la ausencia de ingesta se prolonga más allá del período entre comidas, no llegan nutrientes a partir del intestino y las reservas de glucógeno hepático prácticamente se han agotado. La gluconeogénesis cobra un papel preponderante, la que se realiza a partir de esqueletos carbonados de lactato, glicerol y alanina. El ciclo de Cori y de alanina-glucosa juegan un rol importante, en cambio no aportan la síntesis neta de glucosa. El principal suministro de esqueletos carbonados para formar glucosa nueva es el músculo esquelético, por medio de la degradación de proteínas tisulares a aminoácidos que luego de ser metabolizados son transportados al hígado en forma de alanina y glutamina. Los aminoácidos ramificados, valina, leucina e isoleucina, son dadores de NH_3 y luego de ello son liberados a sangre parcialmente para ser captados por el hígado.

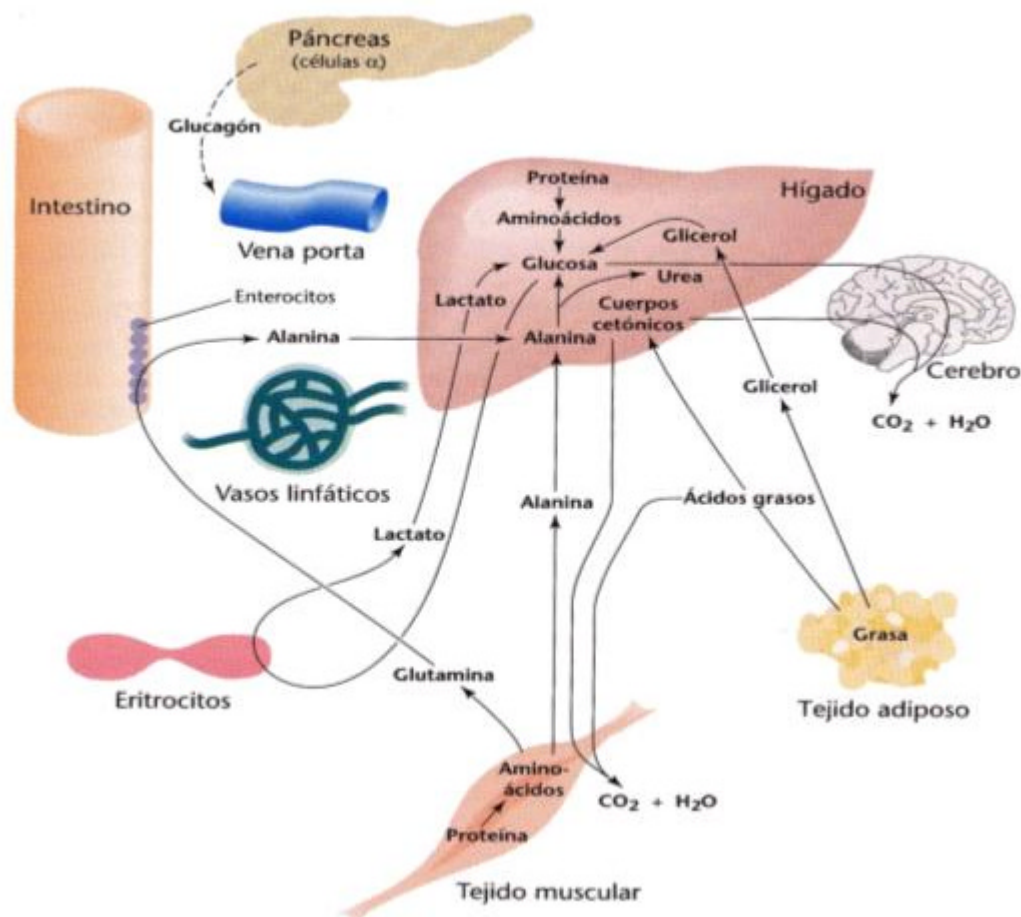


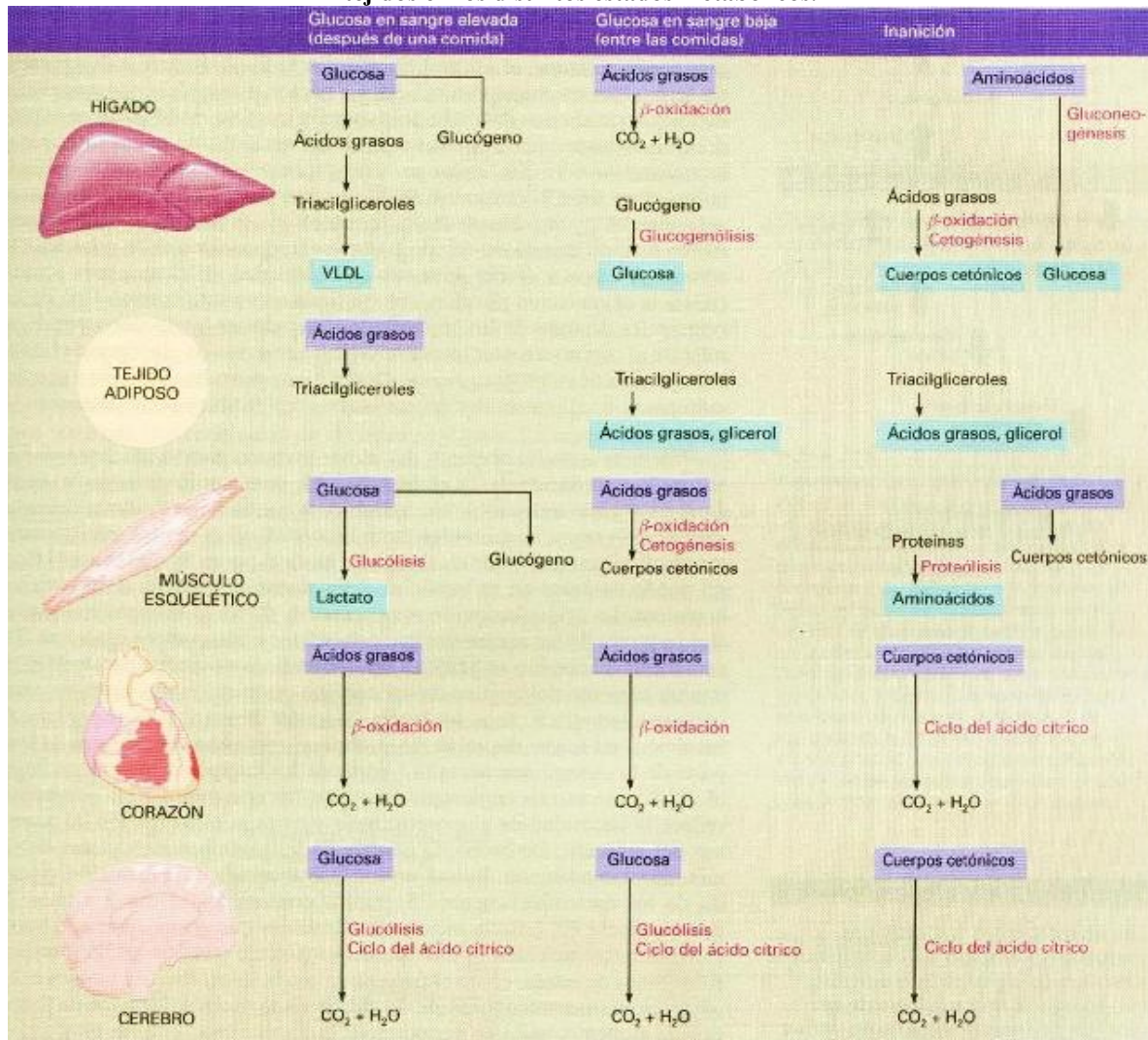
Figura 4 Interrelaciones metabólicas en el estado de ayuno en los principales tejidos corporales

El *tejido adiposo* es muy activo en el periodo de ayuno en el cual la lipasa dependiente de hormona se encuentra activada por las contrareguladoras de insulina la que eleva las concentraciones de ácidos grasos disponibles en sangre que serán usados por tejidos con especialización tisular alternativa a la glucosa. La lipólisis aporta la energía en el hígado para el gasto de la gluconeogénesis, además la misma produce un bloqueo en la glucólisis y el CAT. El acetilCoA formado a partir de la oxidación de ácidos grasos es producido en forma creciente y no puede seguir el ciclo de los TCA debido que el uso de esqueletos carbonados para gluconeogénesis disminuye la cantidad de oxalacetato, es así que el mismo sigue la ruta de formación de cuerpos cetónicos, acetoacetato y β -hidroxobutirato, que son

usado como combustible alternativo por los tejidos no dependientes de glucosa exclusivamente. Es menester citar, que el tejido nervioso a medida que avanza el ayuno y con concentraciones crecientes de cuerpos cetónicos que atraviesan la barrera hematoencefálica, es capaz de metabolizarlos para obtener energía, de esta manera la degradación de tejido muscular disminuye y como así también el flujo de nitrógeno entre el músculo y el hígado.

Resumiendo, en esta etapa, el hígado es el sintetizador de glucosa, el sustrato es aportado por alanina y el dador de energía es la lipólisis. La **Tabla 2** resume los principales procesos de almacenamiento, recuperación y uso de combustibles en los estados de ingesta, ayuno temprano y ayuno o inanición.

Tabla 2- Principales procesos de almacenamiento, movilización y uso de combustibles en los diferentes tejidos en los distintos estados metabólicos.





➤ **La cetosis es una adaptación metabólica para el ayuno prolongado.**

La función primaria de la cetogénesis es eliminar el exceso de carbonos de ácido graso del hígado en una forma que es oxidada con facilidad por tejidos extrahepáticos en lugar de glucosa. La cetosis surge a consecuencia de un defecto en el carbohidrato disponible. Esto tiene las acciones siguientes en el fomento de cetogénesis. Causa un desequilibrio entre esterificación y lipólisis en el tejido adiposo, con liberación subsecuente de ácidos grasos libres a la circulación. Los ácidos grasos libres son los sustratos principales para la formación de cuerpos cetónicos en el hígado y por tanto todos los factores, metabólicos o endocrinos, que afectan esta liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, influyen en la cetogénesis. 2) En la entrada de ácidos grasos libres al hígado, el equilibrio entre esterificación y oxidación es gobernado por carnitina palmitoiltransferasa I, cuya actividad es aumentada en forma indirecta por la concentración de ácidos grasos libres y por incremento de la proporción glucagón-insulina. 3) Conforme más ácido graso se oxida, más forma cuerpos cetónicos y menos se degrada a CO_2 , regulado de manera tal que la producción total de ATP en el hígado se conserva constante.

Puede operar un mecanismo de retroalimentación para controlar la salida de ácidos grasos libres del tejido adiposo en la inanición, como resultado de la acción de los cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres para estimular directamente al páncreas para producir insulina.

En la mayor parte de las alteraciones, los ácidos grasos libres son movilizados en exceso a los requerimientos oxidativos ya que una gran proporción es esterificada., aun durante el ayuno. Como el hígado incorpora y esterifica una proporción considerable de la producción de ácidos grasos libres, juega un papel regulador en la remoción del exceso de ácidos grasos libres de la circulación. Cuando el suministro de carbohidratos es adecuado, casi todo lo que entra es esterificado y, en última instancia retransportado desde el hígado como VLDL para ser utilizado por otros tejidos. Sin embargo, ante un aumento de afluencia de ácidos grasos libres, se dispone de una ruta alternativa, la cetogénesis, que permite al hígado continuar retransportando mucho del flujo de ácidos grasos libres en una forma en la que es fácilmente utilizada

por los tejidos extrahepáticos en todas las condiciones de alimentación.

La cinética de la glucosa en un estudio de ayuno mantenido en el tiempo

El estudio de realizado por Cahill, en el cual se sometió a ayuno a personas con obesidad mórbida y reservas relativamente constantes de glucógeno al inicio del estudio, con la ingestión de solamente sal y agua a lo largo del protocolo. Por determinaciones bioquímicas se evaluó la cinética de comportamiento de la glucosa y el origen de la misma, es decir, el conjunto de vías metabólicas que se ponen en juego para mantener una determinada concentración de glucosa en el medio interno, denominada constante de Claude Bernard u homeostasis de la glucosa. Así, se dividió la cinética del mantenimiento de la glucemia en cinco fases de acuerdo al tiempo de inanición:

✓ Fase I : corresponde al estado de buena nutrición donde el aporte de glucosa proviene de la dieta.

✓ Fase II: donde la glucemia es mantenida por glucogenólisis hepática. A medida que el glucógeno hepático es deplecionado, comienza la gluconeogénesis a partir de lactato, glicerol y alanina.

✓ Fase III: donde la gluconeogénesis a partir de estos intermediarios cobra paulatinamente mayor importancia jugando un rol preponderante.

Es importante consignar, que estas fases se encuentran en las primeras 20 horas de ayuno.

✓ Fase IV: en esta etapa la gluconeogénesis hepática decrece y la renal revela un incremento significativo. Se elevan las concentraciones de los cuerpos cetónicos en sangre y están disponibles para el uso en tejido nervioso.

✓ Fase V: donde los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos constituyen la principal fuente energética. Las concentraciones elevadas de acetoacetato y β -hidroxobutirato mantienen restringida la proteólisis muscular a la que solamente se echará a mano ante la depleción del tejido adiposo, en la última fase de este periodo, dado que la función del músculo es necesaria para la mecánica respiratoria, sin la cual sobrevienen las complicaciones como las infecciones del tracto respiratorio y la muerte.

La **Figura 5** y la **Tabla 3** muestran las cinco fases de la homeostasis de la glucosa en el ser humano.

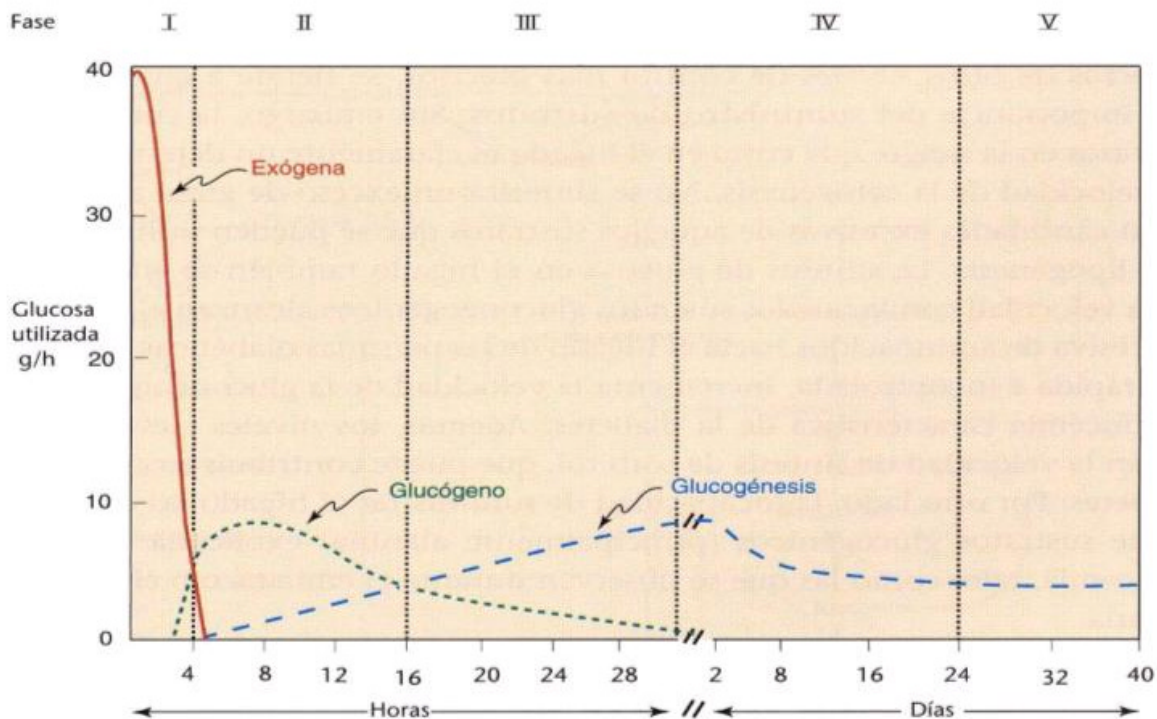


Figura 5

Se observa la cinética de la glucosa utilizada en función del tiempo en horas y días, señalándose el origen de la misma.

Tabla 3-
Diferentes fases de la homeostasis de la glucosa.

Fase	ORIGEN DE LA GLUCOSA SANGUÍNEA	TEJIDOS QUE UTILIZAN GLUCOSA	PRINCIPAL COMBUSTIBLE DEL CEREBRO
I	Exógeno	Todos	Glucosa
II	Glucógeno Gluconeogénesis hepática	Todos excepto el hígado. El músculo y el tejido adiposo en pequeña proporción	Glucosa
III	Gluconeogénesis hepática Glucógeno	Todos excepto el hígado. El músculo y el tejido adiposo en proporciones intermedias entre II y IV	Glucosa
IV	Gluconeogénesis hepática y renal	Cerebro, eritrocitos, médula renal. El músculo en pequeña cantidad	Glucosa, cuerpos cetónicos
V	Gluconeogénesis hepática y renal	El cerebro en pequeña proporción, eritrocitos, médula renal	Cuerpos cetónicos, glucosa

Regulación de la conmutación metabólica del hígado

El tejido hepático se encuentra plenamente adaptado para almacenar energía en el estado de buena nutrición por glucogénesis, glucólisis y lipogénesis y durante el periodo de ayuno, es glucogenolítico, gluconeogénico, cetogénico y proteolítico. Para llevar a cabo esta actividad totalmente contrapuesta se vale de regulaciones a nivel de: *suministro de sustratos, efectores alostéricos, modificación covalente e inducción-represión de enzimas.*

Suministro de sustratos: la regulación de del ciclo ayuno alimentación se ajusta de acuerdo a la disponibilidad de sustratos debido a que las concentraciones de los mismos a nivel celular se encuentran por debajo del nivel de saturación de las enzimas que los metabolizan; como ejemplo la concentración de ácidos grasos a nivel hepático determina la velocidad de cetogénesis, la cantidad

de sustratos gluconeogénicos regulan la vía de formación de glucosa en hígado.

Efectores alostéricos: las **Figuras 6 y 7** muestran los efectores alostéricos que regulan las diferentes vías en el estado de buena nutrición y ayuno. En el estado de buena nutrición la polaridad es claramente de almacenamiento en la cual la glucogenogénesis, la glucólisis y la biosíntesis de ácidos grasos están estimuladas por un exquisito control por efectores alostéricos que regulan las enzimas claves como la glucógeno fosforilasa y la glucógeno sintetasa, fosfofructoquinasa y la fosfofructofosfatasa, la piruvato quinasa, piruvato deshidrogenasa, la acetilCoA carboxilasa y la carnitina palmitoil transferasa. En estado de ayuno las vías preponderantes son la gluconeogénesis y la oxidación de ácidos grasos y las enzimas claves reguladas son la glucoquinasa, el complejo fosfofructoquinasa, el complejo de la piruvato deshidrogenasa, la piruvato carboxilasa y la acetilCoA carboxilasa..

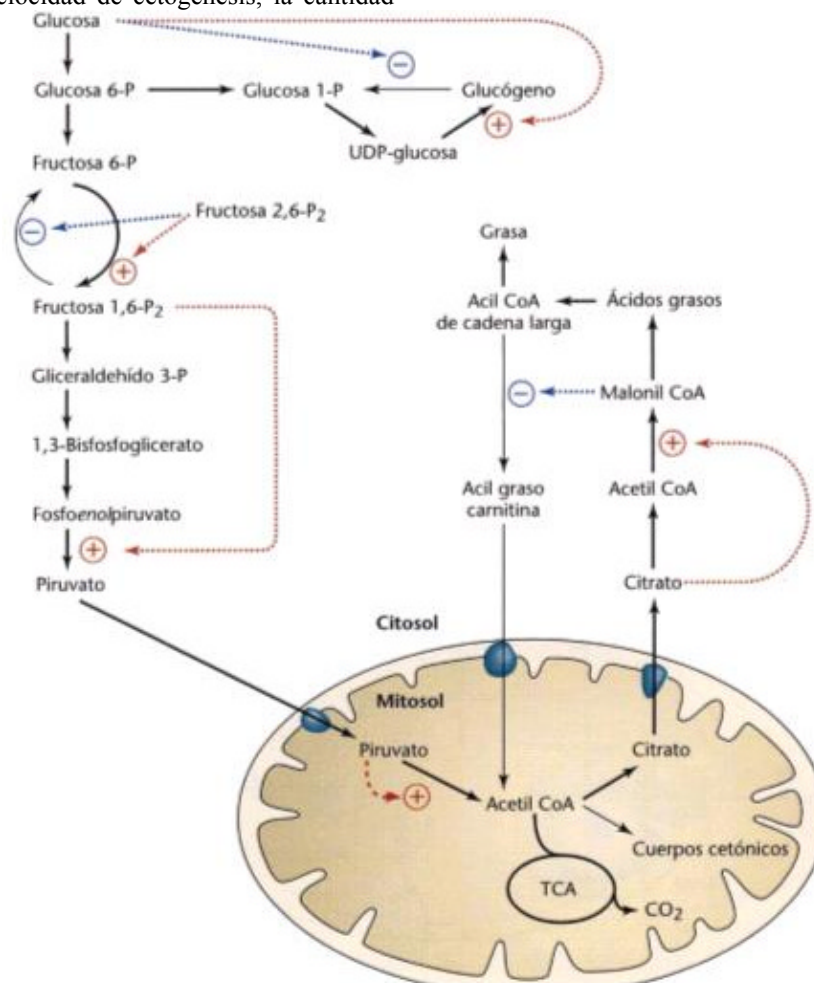


Figura 6: Control del metabolismo hepático en estado de buena nutrición



A) La fosforilación se realiza por serinquinazas. B) La reacción es reversible por acción de fosfatas. C) Se produce modificación de la conformación y la actividad catalítica. D) Algunas enzimas son activas

16

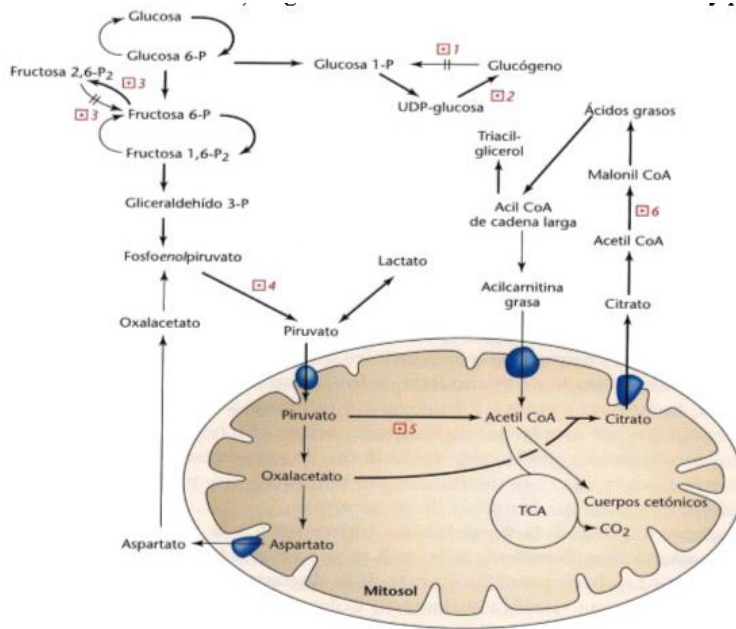


Figura 8: Actividad y estado de fosforilación de las enzimas sujetos a modulación covalente en el hígado lipogénico.

El modo de fosforilado se indica con el símbolo \square . Las enzimas interconvertibles están enumeradas: 1, glucógeno fosforilasa; 2, glucógeno sintasa; 3, 6-fosfofructo-2-quinasa/fructosa 2,6 bifosfatasa (enzima bifuncional); 4, piruvato quinasa; 5, piruvato deshidrogenasa; 6, acetilCoA carboxilasa.

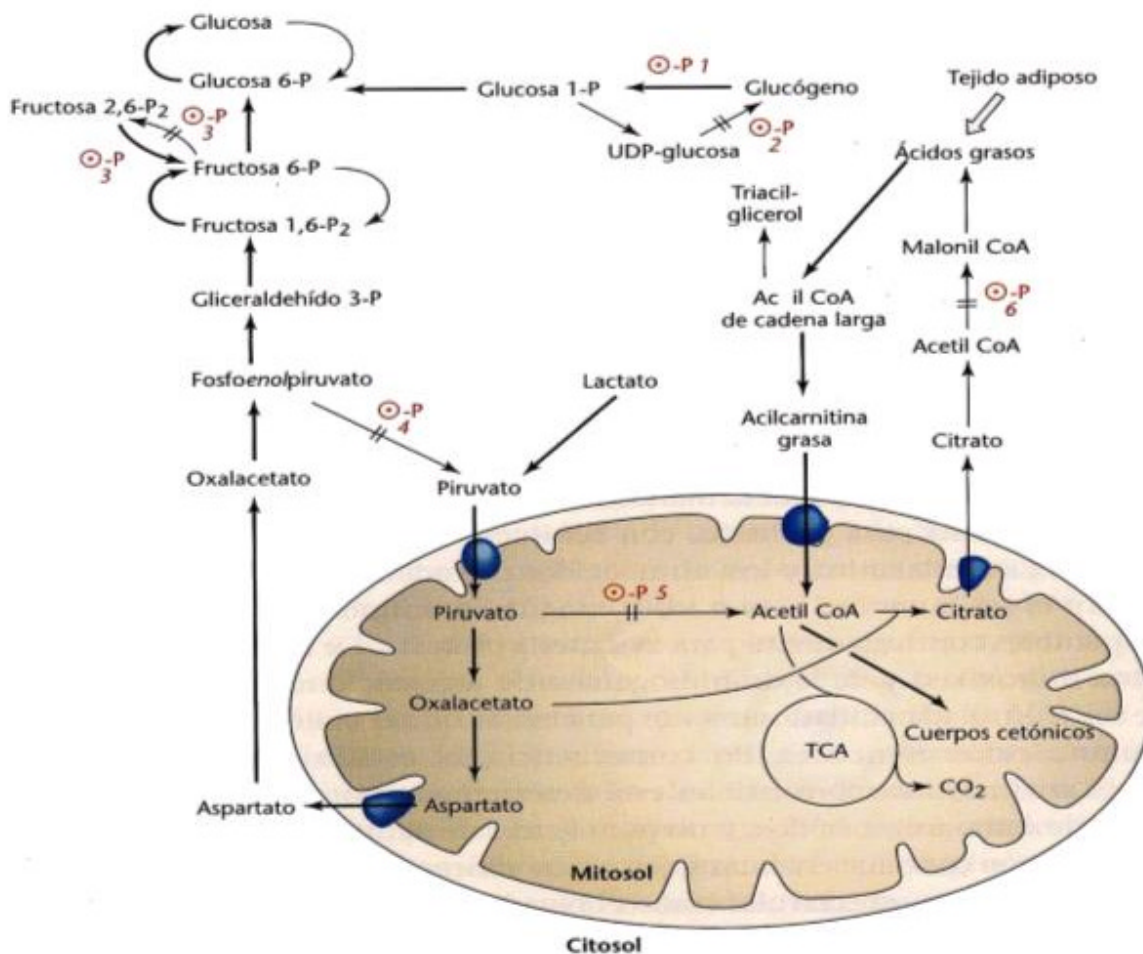


Figura 9:

Actividad y estado de fosforilación de enzimas sujetos a modificación covalente en el hígado glucogénico. El modo fosforilado está indicado con el símbolo \odot -P. Los números se refieren a las mismas enzimas que la



Las enzimas inducibles están numeradas: 1, glucoquinasa; 2, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; 3, 6-fosfogluconato deshidrogenasa; 4, 6-fosfofructo-1-quinasa; 5, piruvatoquinasa; 6, enzima málica; 7, enzima disociadora del citrato; 8, AcetilCoA carboxilasa; 9, sintasa de ácidos grasos; 10, Δ^9 -desaturasa.

tiempo. Insulina y sus contrareguladoras, glucagón y adrenalina, modulan la inducción y represión de genes para enzimas específicas en el estado de buena nutrición y ayuno respectivamente, y son detalladas en las **Figuras 10 y 11**.

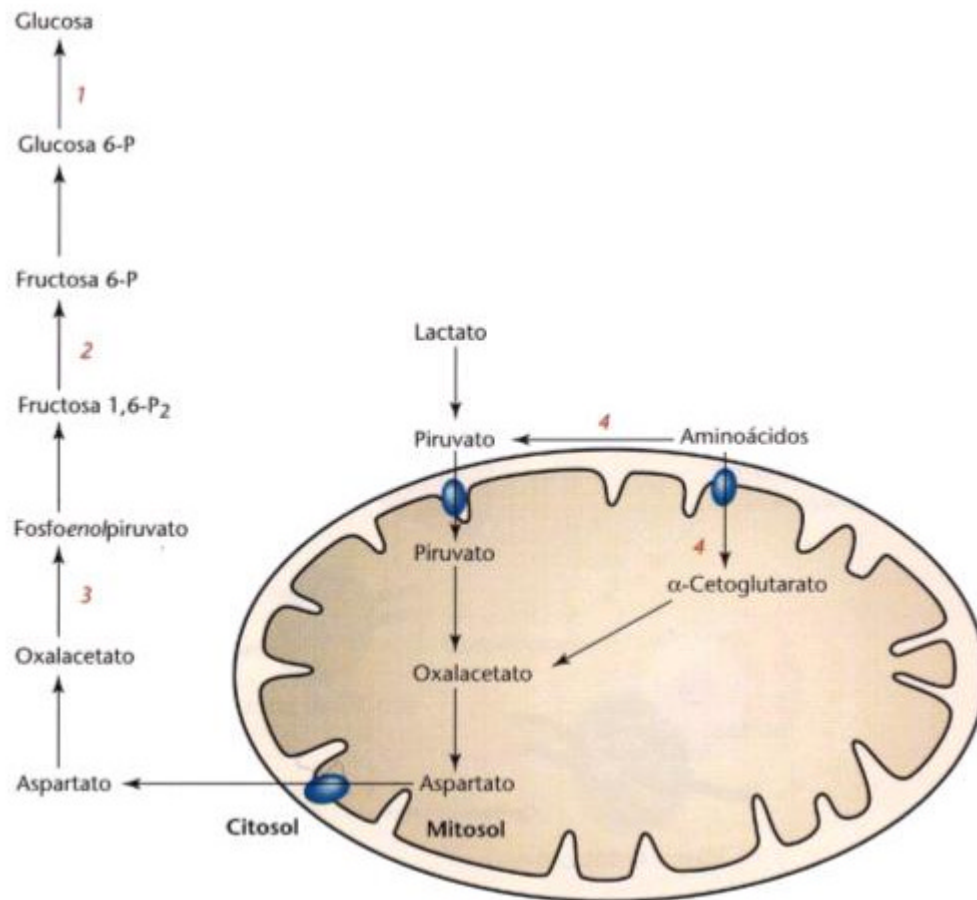


Figura 11

Detalle de las enzimas inducidas en un individuo en estado de ayuno.

Las enzimas inducibles están numeradas: 1, glucosa 6-fosfatasa; 2, fructosa 1,6-bisfosfatasa; 3, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PECK); 4, aminotransferasas diversas.

INTERRELACIONES METABOLICAS EN DIFERENTES ESTADOS FISIOLÓGICOS Y PATOLÓGICOS

Ejercicio

Según el tipo de especialización funcional y celular se ha clasificado a la fibra muscular en rojas, que poseen mayor cantidad de mioglobina para ligar O₂ y con gran cantidad de mitocondrias que son capaces de mantener la contracción con gran ganancia a través del tiempo (ej: un maratonista); por el contrario las fibras blancas poseen poca mioglobina, escasas mitocondrias y se denominan también de contracción rápida con muy poca ganancia en duración del tiempo de contracción (Ej: levantador de pesas). El inicio de la contracción es siempre anaerobio de rápido aporte de energía a

través de tres fuentes como es el fosfato de creatina, la glucólisis y la actividad de miosinquinasa.

El ácido láctico producido a partir de la glucólisis cumplirá el ciclo de Cori, mantenido el ejercicio en el tiempo el flujo sanguíneo aumenta con la consiguiente elevación de la tensión de oxígeno tisular lo que producirá una desviación de la glucosa a la oxidación aeróbica en el CAT (ciclo de los ácidos tricarboxílicos), agotadas las reservas de glucógeno la obtención de energía será fundamentalmente a partir de ácidos grasos que son movilizados desde el tejido adiposo por la mediación de glucagón y adrenalina. Ilustrado a través de la **Figura 12**.

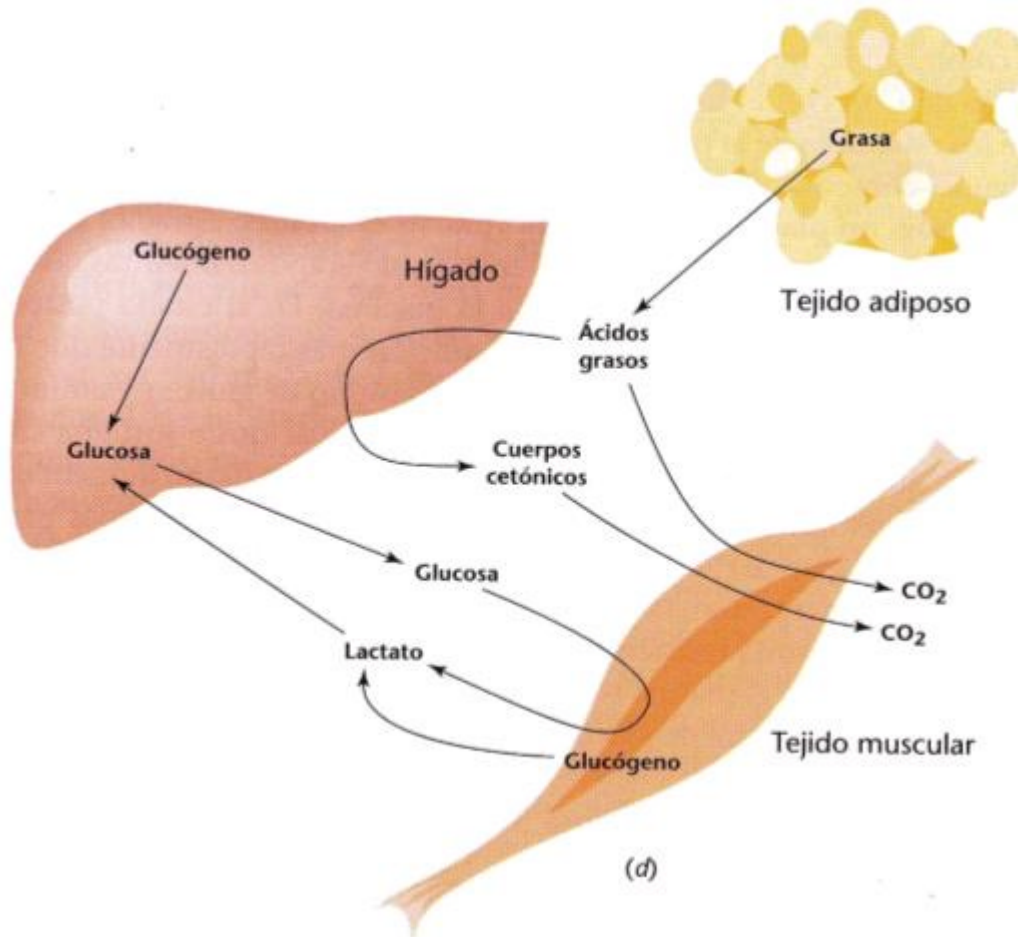


Figura 12.
Interrelaciones metabólicas en el ejercicio.

Cambios metabólicos ejercidos por el estrés

El estrés fisiológico incluye los traumas debidos a heridas, cirugía, insuficiencia renal, quemaduras e infecciones. En él se incrementan en sangre de modo característico los niveles de cortisol, glucagón, catecolaminas y hormona de crecimiento. El perfil metabólico de la persona afectada es similar al de resistencia a la insulina. La velocidad del metabolismo basal y los niveles sanguíneos de glucosa y ácidos grasos libres aumentan. No obstante la cetogénesis no se acelera, como ocurre en el estado de ayuno. Por causas no del todo bien conocidas, el "pool" intracelular de glutamina muscular disminuye y esto da lugar a una reducción en la síntesis de proteínas y a un incremento en su destrucción. Puede ser muy difícil revertir esa destrucción de proteínas, aunque actualmente es normal reemplazar los aminoácidos, glucosa y grasas con soluciones que se administran por vía intravenosa. No obstante estas preparaciones carecen de glutamina, tirosina y cisteína debido a

las limitaciones de su estabilidad y solubilidad. La administración de estos aminoácidos, quizá mediante el uso en forma de dipéptidos más estables, puede ayudar a revertir el estado catabólico mejor de lo conseguido hasta el momento.

Se ha propuesto que el balance negativo del nitrógeno que sufren los pacientes con heridas o infecciones está mediado por proteínas de los monocitos y linfocitos, como la interleuquina-1, la interleuquina-6 y el TNF- α . Estas citoquinas causan fiebre así como otros diversos cambios metabólicos. La interleuquina-1 aumenta la proteólisis en el músculo esquelético. La interleuquina-6 estimula la síntesis de un conjunto de proteínas hepáticas denominadas reactantes de fase aguda. En este grupo se encuentran el fibrinógeno, las proteínas del complemento, algunos factores de la coagulación, y α -2 macroglobulina, los cuales desempeñan presumiblemente un papel en la defensa frente a heridas e infecciones. El TNF- α suprime la síntesis de grasa en los adipocitos, evita la captación de grasa circulante mediante la inhibición de la lipoproteína lipasa, estimula la



lipólisis, inhibe la liberación de insulina y promueve la resistencia a la insulina. Estas citoquinas parecen ser las responsables de gran parte de la debilitación observada en las infecciones crónicas.

Diabetes mellitus insulino dependiente (DMDI) y no insulino dependiente (DMNDI):

La DMDI se presenta con mas frecuencia a temprana edad, se caracteriza clínicamente por hiperglucemia y tendencia a la cetoacidosis diabética (CAD). El páncreas produce escasa o ninguna insulina.

Alrededor del 80% de los pacientes con DM tipo I tienen fenotipos HLA específicos asociados con anticuerpos detectables en el suero contra citoplasma de las células de los islotes y anticuerpos contra la superficie de esas células (los anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico y contra la insulina se encuentran en similar proporción de casos).

En estos pacientes, la DM tipo I se debe a una destrucción selectiva, mediada por la inmunidad y condicionada genéticamente. Los islotes pancreáticos presentan insulinitis, que se caracteriza por una infiltración de linfocitos T acompañada con macrófagos y linfocitos B y con la pérdida de la mayoría de las células β , sin afectación de las células α secretoras de glucagón. Se cree que los mecanismos inmunitarios mediados por células representan el principal papel en la destrucción de las células β .

En las poblaciones de raza blanca existe una fuerte asociación entre la DM tipo I diagnosticada antes de los 30 años y **fenotipos HLA-D específicos** (HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR3/HLA-DR4). Se cree que uno o más genes portadores de la susceptibilidad a la DM tipo I están localizados en el locus HLA-D o cerca de él en el cromosoma 6. Los alelos específicos HLA-DQ parecen estar más íntimamente relacionados con los riesgos de una DM tipo I o su protección frente a ésta que los antígenos HLA-D, y los datos indican que la susceptibilidad genética a la DM tipo I es probablemente poligénica. Sólo de un 10 a un 12% de los niños recién diagnosticados con DM tipo I tienen un familiar en primer grado con la enfermedad, y el porcentaje de concordancia para la DM tipo I en gemelos monocigotos es $\leq 50\%$. Así pues, además del antecedente genético, los **factores ambientales** afectan a la presentación de la DM tipo I.

Como el páncreas no es capaz de producir suficiente insulina, los pacientes tienden a la cetoacidosis debido a que el aporte exógeno de

glucosa no puede elevar los niveles de insulina por lo que el hígado permanece en continua gluconeogénesis y cetogénesis. Además la glucosa no ingresa al músculo en ausencia de insulina por lo que se produce desnutrición calórico proteica, que en clínica se manifiesta a través de pacientes con bajo peso. El laboratorio revela hipertrigliceridemia con quilomicrones y VLDL elevados, debido a la ausencia de lipoproteína lipasa que es inducida por insulina, por lo cual estas lipoproteínas no son depuradas.

La DMNDI suele ser el tipo de diabetes que se diagnostica en pacientes >30 años, pero también se presenta en niños y adolescentes. Se caracteriza clínicamente por hiperglucemia y resistencia a la insulina. La CAD es rara. La DM tipo II se asocia comúnmente con obesidad, especialmente de la mitad superior del cuerpo (visceral/abdominal), y suele presentarse tras un período de ganancia de peso.

La DM tipo II forma parte del grupo heterogéneo de trastornos en los cuales la hiperglucemia se debe a un deterioro de la respuesta secretora insulínica a la glucosa y también a una disminución de la eficacia de la insulina en el estímulo de la captación de glucosa por el músculo esquelético y en la restricción de la producción hepática de glucosa (**resistencia a la insulina**). Por lo demás, la resistencia a la insulina es un hecho frecuente, y muchos pacientes con resistencia a la insulina no llegan a desarrollar una diabetes porque el organismo la compensa mediante un aumento conveniente de la secreción de insulina. La resistencia a la insulina en la variedad común de la DM tipo II no es el resultado de alteraciones genéticas en el receptor de insulina o el transportador de glucosa. Sin embargo, los efectos intracelulares posreceptor determinados genéticamente representan probablemente una función. La hiperinsulinemia resultante puede conducir a otros trastornos frecuentes, como obesidad (abdominal), hipertensión, hiperlipidemia y arteriopatía coronaria (**síndrome de resistencia a la insulina**).

Los factores genéticos parecen ser los principales determinantes de la aparición de la DM tipo II, aunque no se ha demostrado asociación alguna entre la DM tipo II y fenotipos HLA específicos o anticuerpos citoplásmicos de las células de los islotes. (Una excepción es un subgrupo de adultos no obesos que tienen anticuerpos anticitoplásmicos de las células de los islotes detectables, los cuales son portadores de uno de los fenotipos HLA y pueden desarrollar con el tiempo una DM tipo II.)

En la DM tipo II, los islotes pancreáticos conservan una proporción de células β en relación a



las células α que no se altera de una forma constante, y la masa de células β normales parece estar conservada en la mayoría de los pacientes.

Antes de aparecer la diabetes, los pacientes suelen perder la respuesta secretora inicial de insulina a la glucosa y pueden secretar cantidades relativamente grandes de proinsulina. En la diabetes establecida, aunque los niveles plasmáticos de insulina en ayunas pueden ser normales o incluso estar aumentados en los pacientes con DM tipo II, la secreción de insulina estimulada por la glucosa está claramente disminuida. El descenso de los niveles de insulina reduce la captación de glucosa mediada por la insulina y deja de limitar la producción de glucosa hepática.

La hiperglucemia puede ser no sólo una consecuencia, sino también una causa de un mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa en el paciente diabético (**toxicidad de la glucosa**), porque la hiperglucemia reduce la sensibilidad a la insulina y eleva la producción de glucosa en el hígado.

Algunos casos de DM tipo II se producen en adolescentes jóvenes no obesos (**diabetes de inicio**

en la madurez en personas jóvenes, en inglés *maturity-onset diabetes of the young* o MODY) con una herencia autosómica dominante. Muchas familias con MODY tienen una mutación en el gen de la glucoquinasa. En estos pacientes se han demostrado alteraciones en la secreción de insulina y en la regulación de la glucosa hepática.

Obesidad

En esta enfermedad existe un estado de buena nutrición constante en la que el aporte de esqueletos carbonados de glúcidos se desvía a la formación de acetilCoA que se almacenará como triacilglicéridos. Las dietas ricas en grasas harán el aporte al compartimento graso por medio de los quilomicrones y VLDL y sus productos de degradación. La etiología de esta enfermedad es en realidad multicausal. Actualmente se plantea como agente etiopatogénico a la deficiencia de una proteína de síntesis intestinal denominada leptina, de estructura similar a la insulina, la cual una vez liberada produciría saciedad e nivel SNC.


Anexo: Resumen de las características mayores y únicas del metabolismo de los principales órganos.

Órgano	Función principal	Vías principales	Sustratos principales	Productos principales	Enzimas especializadas
Hígado	Servicios a los demás órganos y tejidos	Gran parte representadas, incluyendo gluconeogénesis; beta oxidación; cetogénesis; formación de lipoproteínas; formación de urea, ácido cítrico y ácidos biliares; síntesis de colesterol	Ácidos grasos libres, glucosa (dieta adecuada), lactato glicérol, fructosa, aminoácidos (Etanol)	Glucosa, VLDL (triacilglicérol), HDL, cuerpos cetónicos, urea, ácido úrico, ácidos biliares, proteínas plasmáticas (Acetato)	Glucocinasa, glucosa-6-fosfatasa, glicerolcinasa, fosfoenolpiruvato carboxinasa, fructocinasa, arginasa, HGM-CoA sintetasa y liasa, 7 α -hidroxilasa
Cerebro	Coordinación del sistema nervioso	Glucólisis, metabolismo de aminoácidos	Glucosa, aminoácidos, cuerpos cetónicos (en inanición) En el neonato, ácidos grasos poliinsaturados	Lactato	
Corazón	Bombeo de sangre	Vías aeróbicas, por ejemplo, β -oxidación y ciclo del ácido cítrico	Ácidos grasos libres, lactato, cuerpos cetónicos, triacilglicérol de VLDL y quilomicrones, algo de glucosa		Lipoproteína lipasa. Cadena respiratoria desarrollada
Tejido adiposo	Almacenaje y degradación de triacilglicérols	Esterificación de ácidos grasos y lipólisis	Glucosa, triacilglicérol de lipoproteínas	Ácidos grasos libres, glicérol	Lipoproteína lipasa, lipasa sensible a hormonas
Músculo Cambio rápido Cambio lento	Movimiento rápido Movimiento sostenido	Glucólisis Vías aeróbicas, por ejemplo, oxidación y ciclo del ácido cítrico	Glucosa, cuerpos cetónicos, triacilglicérol de VLDL y quilomicrones, ácidos grasos libres	Lactato	Lipoproteína lipasa. Cadena respiratoria desarrollada
Riñón	Excreción y gluconeogénesis	Gluconeogénesis	Ácidos grasos libres, lactato, glicérol	Glucosa	Glicerol cinasa, fosfoenolpiruvato carboxicinas
Eritrocitos	Transporte de O ₂	Glucólisis, vía de las pentosas fosfato Sin mitocondrias, por tanto no hay β -oxidación ni ciclo de ácido cítrico	Glucosa	Lactato	(Hemoglobina)

BIBLIOGRAFIA

1. Devlin Thomas. *Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas*. 3^o Edición. Editorial Reverté. 2000.
2. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Rodwell V.W. *Bioquímica de Harper*. 15^o Edición. Editorial Manual Moderno 2001.
3. Mathews C.K., Van Holde K.E. *Bioquímica* 2^o Edición. Mc. Graw Hill. Interamericana. 1998.
4. Roscowsky. *Bioquímica*. Mc. Graw Hill. Interamericana 1998.
5. Blanco Antonio. *Química Biológica*. 7^o Edición. Editorial El Ateneo. 2000.
6. <http://www.intermedicina.com>